STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
MAY
30
1922

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

Beiträge zur experimentellen Therapie der Blausäurevergiftung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde vorgelegt der Hohen medizinischen Fakultät der Albertus-Universität zu Königsberg in Preußen

von

Fritz Schankies

aus **Pokraken** (Kreis Tilsit).

Weida i. Thür.
Druck von Thomas & Hubert
Spezialdruckerei für Dissertationen
1918.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Königl. Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr.

Referent: Professor Dr. Fühner.

Meiner lieben Tante, Frau E. Thiel,

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/beitragezurexper0000frit

Inhalt.

Seite

Einleitung und Fragestellungen 7

Versuchsanordnung 13

Versuche 16

I. Bestimmung der tödlichen Dose von gasförmiger Blausäure 16

II. Bestimmung der tödlichen Dose von Kaliumcyanid . . . 21

III. Entgiftungsversuche gegenüber gasförmiger Blausäure . . 23

IV. Entgiftungsversuche gegenüber Kaliumcyanid 31

Ergebnisse 37

Literatur 39

Einleitung und Fragestellungen.

Seit langem hat man versucht, die große chemische Reaktionsfähigkeit der Blausäure in Vergiftungsfällen therapeutisch zu verwerten. Das erste chemische Gegengift, welches in dieser Richtung seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts Verwendung fand und heute noch findet, war eine Mischung von Ferrosulfat mit überschüssigem Alkali (Natriumcarbonat, Magnesia), ein Mittel, welches dem 1834 von Bunsen eingeführten Antidotum Arsenici nahesteht, als Gegengift aber in ganz anderer Weise wirkt, wie jenes: Während nach neueren Untersuchungen (Bilz) das Arsenikantidot in Form des frisch gefällten Ferrihydroxyds sich chemisch nicht mit der arsenigen Säure verbindet, sondern sie nur adsorbiert, wird bei der Einwirkung des Ferrohydroxydes auf Blausäure bezw. Cyanide die Bildung von in alkalischer Lösung ungiftigem Blutlaugensalz angestrebt und erreicht. Die Verwendung dieses Antidotes kann natürlich nur eine innerliche sein, so daß sich auf diesem Wege lediglich noch nicht resorbiertes Gift unschädlich machen läßt.

Auch nur innerlich in Betracht kommt das Kaliumpermanganat, welches die Blausäure oxydiert und in schwacher Lösung zu Magenspülungen Verwendung findet.

Praktisch viel wichtiger erscheint es aber, schon resorbierte Blausäure zu entgiften. Die ersten therapeutischen Versuche in dieser Richtung rühren von Kobert her, der durch seinen Schüler Krohl[1] 1891 das Wasserstoffsuperoxyd als Blausäureantidot zu subkutaner Injektion empfahl. Nach Kobert[2] setzt sich hierbei die Blausäure mit dem Wasserstoff-

superoxyd zu Oxamid (NH_2—CO—CO—NH_2) um, einer Verbindung, welche zwar nicht ungiftig, in den bei der Therapie in Betracht kommenden Mengen aber unschädlich ist. Trotz Mißerfolgen von anderer Seite tritt Kobert[3] auch heute noch für die subkutane Verwendung schwacher Wasserstoffsuperoxydlösungen bei Blausäurevergiftung ein.

Ein zweiter Weg der Entgiftung wurde von Antal[4] (1894) betreten. Er empfiehlt sowohl zu innerlicher wie zu subkutaner Anwendung Kobaltonitrat, das sich mit Cyanalkalien zu den Blutlaugensalzen analog gebauten Verbindungen vereinigt. Nach Meurice[5], Hübner[6] und anderen ist aber das Kobaltonitrat in Dosen, welche therapeutisch in Betracht kommen, allein schon so stark giftig, daß es praktisch unbrauchbar erscheint.

Das interessanteste, bisher bekannte chemische Antidot der Blausäure wurde von Lang[7] 1894 im Natriumthiosulfat aufgefunden. In noch nicht aufgeklärter Weise kann dieses im Tierkörper die giftigen Cyanide (KCN) in die ungiftigen Rhodanide (KCNS) überführen, eine Entgiftung durch Schwefel, welche insofern bemerkenswert ist, als nach Lang, Pascheles[8] und Jürgens[9] entsprechend die normale Umwandlung der kleinen, durch Tabaksrauch, Arzneimittel usw. dem Körper zugeführten Blausäuremengen erfolgt und zwar hier durch den Sulfidschwefel der Eiweißverbindungen. Bei der geringen Giftigkeit des Natriumthiosulfats, das in geeigneter Lösung selbst intravenös gegeben werden kann, würde ihm unter den bis jetzt bekannten chemischen Gegengiften der Blausäure die erste Stelle gebühren, wenn es nicht, nach den bisher vorliegenden Tierversuchen, lediglich prophylaktisch wirksam wäre. Wie außer Lang, der seine Beobachtungen an Kaninchen und Hunden anstellte, Meurice[5] an Tauben, Reid Hunt[10] an weißen Mäusen zeigte, gewährt das Natriumthiosulfat, vor der giftigen Cyanidlösung gegeben, einen sicheren Schutz selbst gegenüber mehrfach tödlichen Blausäuremengen. Nach dem Gift gegeben kommt die Wirkung, wie alle bisherigen Versuche übereinstimmend zeigten, zu spät, wohl weil seine

Umsetzung im Tierkörper in die wirksame Form des Schwefels zu träge erfolgt. Damit erklärt es sich auch, daß das Natriumthiosulfat bei der Blausäurevergiftung kaum praktisch gebraucht wird und als Gegengift weder im Reichsmedizinalkalender (1917) noch in Kunkels[11] großem Handbuch der Toxikologie auch nur genannt wird. Lewin[12] und Kobert[2, S. 848] erwähnen zwar dasselbe, scheinen sich aber nicht viel davon zu versprechen. In seinem Kompendium der Toxikologie (S. 208) empfiehlt Kobert als dringende Maßnahme zur chemischen Entgiftung resorbierter Blausäure jedenfalls nur Wasserstoffsuperoxyd subkutan.

Ein anderer chemisch naheliegender Weg der Blausäurebindung im Tierkörper, die Addition von Carbonyl an das Gift zur Bildung von Nitrilen, scheint bisher als therapeutische Möglichkeit bei der Blausäurevergiftung nicht in Betracht gezogen zu sein. Diese sog. „Cyanhydrinreaktion" gehört bekanntlich für die chemische Synthese zu den wichtigsten Reaktionen, da man durch „Verseifung" der durch Anlagerung von Blausäure an Aldehyde und Ketone gebildeten Nitrile leicht zu den entsprechenden Säuren bezw. deren Ammonsalzen

$$\rangle C = O + \begin{matrix} H \\ \cdot \\ CN \end{matrix} \rightleftarrows \rangle C \begin{matrix} OH \\ CN \end{matrix} + 2\,H_2O = \rangle C \begin{matrix} OH \\ COONH_4 \end{matrix}$$

gelangt.

Es fragt sich, ob Nitrilbildung und Verseifung der Nitrile auch im Tierkörper aus Blausäure zusammen mit Aldehyden und Ketonen stattfindet und inwieweit auf diesem Wege eine Entgiftung der Blausäure möglich ist.

Als geeignet zu derartigen Versuchen an mit Blausäure oder bequemer mit Cyankali vergifteten Tieren kommen in erster Linie in Betracht der Formaldehyd und seine im Tierkörper Aldehyd abspaltenden Derivate (Hexamethylentetramin u. a.), ferner der Acetaldehyd bezw. der Paraldehyd, der Traubenzucker, der Benzaldehyd und von Ketonen das Aceton.

Die fertigen Nitrile, welche sich aus den genannten Substanzen wie im Reagensglase so auch im tierischen Organismus bei Blausäuregegenwart theoretisch bilden können, sind von früheren Autoren (Heymans[13] und seinen Schülern[14]) schon im Tierversuch auf ihr Verhalten geprüft worden. Sie verhielten sich dabei alle gleich insofern, als sie mehr oder weniger leicht im Tierkörper Blausäure abspalten und als noch bei keinem von diesen und andern Nitrilen, entgegen der früheren Annahme von Giacosa[15], Verseifung zu der entsprechenden Säure beobachtet wurde (Lang, Heymans).

Wenn es auch nicht ausgeschlossen erscheint, daß Nitrile „in statu nascendi" im Organismus sich anders verhalten als die fertigen, in ihn eingeführten Produkte, so scheinen die Aussichten, auf diesem Wege zu einer Entgiftung der Blausäure zu gelangen, doch von vornherein gering, was einige Vorversuche bestätigten.

Es fragte sich nun weiter, ob im Tierkörper aus Blausäure und Carbonyl überhaupt Cyanhydrinbildung stattfindet und wenn dies der Fall ist, ob entstehendes Nitril nicht leichter für den Organismus unschädlich gemacht werden kann, als die Blausäure selbst.

Von den Nitrilen erwiesen sich in Versuchen von Heymans und seinen Schülern manche kaum weniger giftig als äquimolekulare Mengen der Blausäure. Andere sind, der Blausäure gegenüber, wenig giftig, wie das Acetonitril. Bei Tierversuchen mit Nitrilen von R. Hunt[16] zeigte sich ein außerordentlich interessantes Verhalten, das namentlich beim Acetonitril eingehender verfolgt wurde: Die auf Abspaltung von Blausäure im Tierkörper zurückgeführte Giftigkeit der Substanz kann durch alle möglichen Umstände weitgehend verändert werden: Schon verschiedene Rasse der Versuchstiere oder verschiedene Fütterung derselben bedingt verschiedene Resistenz gegenüber dem Nitril. Auffallend hohe Nitrildosen vertragen Tiere, welche mit Schilddrüsensubstanz gefüttert wurden und zwar bis zur 10fachen, sonst tödlichen Menge

(R. Hunt, Trendelenburg[17]). Weiter fand R. Hunt[18], daß schon der Traubenzucker gegen die 4fache tödliche Dose des Acetonitrils, Alkohol gegen noch etwas höhere und Thiosulfat gegen die doppelte tödliche Dose schützt.

Man kann daran denken, diese Tatsachen für die Blausäureentgiftung im Tierkörper nutzbar zu machen, wenn sich überhaupt erst Nitril in demselben aus der Blausäure bilden läßt.

An eine Bildung von Acetonitril ist im Organismus auf einfachem chemischem Wege nicht zu denken. Am nächsten liegt die Verwendung des reaktionsfähigsten Aldehyds, des Formaldehyds, dessen Verhalten im Organismus im übrigen schon genügend bekannt ist.

Aus Blausäure und Formaldehyd ist die Bildung von Formaldehydcyanhydrin (H—CH—OH—CN) zu erwarten, eine Reaktion, welche sich im Reagensglase leicht vollzieht und auf deren mögliche biologische Bedeutung im Pflanzenreich neuerdings Franzen[18] hingewiesen hat.

Formaldehydcyanhydrin zeigte sich in Versuchen von R. Hunt[10] an Mäusen, auf äquimolekulare Mengen berechnet, etwa halb so giftig, wie die Blausäure. Gegenüber diesem Nitril machte R. Hunt die Beobachtung, daß es durch Thiosulfat weitgehend entgiftet wird: Während das Thiosulfat unter R. Hunts Versuchsbedingungen Tiere nur gegen die 1,8fache Blausäuremenge schützte, hatte es diese Wirkung gegenüber der 19fachen Menge Formaldehydcyanhydrin. Wenn sich im Organismus unter gleichzeitiger Einwirkung von Blausäure und Formaldehyd das Nitril bildet, so muß sich dies durch eine stärkere Wirksamkeit gleichzeitig zugeführten Thiosulfats erweisen lassen.

Es ist zu erwarten, daß auf diesem Wege einmal die Möglichkeit einer Nitrilbildung aus den Komponenten im Tierkörper nachgewiesen werden kann, daß aber daneben durch kombinierte Verwendung von Formaldehyd und Thiosulfat als Antidote eine gesteigerte Entgiftung der Blausäure stattfindet, welche vielleicht therapeutisch in Betracht kommt.

Inwieweit sich, diesem Gedankengange gemäß, Erfolge erzielen lassen, sollte durch Tierversuche festgestellt werden.

Neben dem giftigen Formaldehyd erschien es besonders wichtig, als Aldehyd ferner den ungiftigen Traubenzucker zu prüfen, der sich nach den Untersuchungen von Rupp und Hölzle[19] in alkalischer Lösung leicht mit Blausäure unter Nitril- und Ammonsalzbildung umsetzt.

Im Anschluß an die Versuche von Kobert[2] mit Wasserstoffsuperoxyd sollten dann weiterhin einige andere Oxydationsmittel, in erster Linie Natriumpersulfat, als mögliche Gegengifte der Blausäure geprüft werden. Eine Entgiftung der Blausäure ist hierbei nicht nur denkbar auf dem Wege etwaiger Bildung von Oxamid im Tierkörper, wie Kobert es in Betracht zieht, sondern einfacher durch Bildung der ungiftigen Cyansäure (HCNO) aus der Blausäure (HCN), eine Oxydation, welche im Reagensglase durch Wasserstoffsuperoxyd leicht erfolgt.

Endlich war auch noch die interessante, von Lang[7] entdeckte antidotarische Wirkung der Schwefelverbindungen weiter zu verfolgen durch Prüfung von Schwefel selbst und einigen anderen, von früheren Autoren nicht untersuchten Verbindungen. Da Kaliumcyanidlösung schon durch Kochen mit Schwefel in Substanz im Reagensglase in Rhodanid übergeführt wird, anderseits das Natriumthiosulfat leicht Schwefel abspaltet, ist es nicht ausgeschlossen, daß auch im Tierkörper bei der Rhodanbildung direkte Schwefelanlagerung an das Blausäuremolekül erfolgt. Neben Schwefel in Substanz erschienen Schwefelwasserstoff und Sulfide von vornherein am aussichtsreichsten als Entgiftungsmittel der Blausäure.

Angesichts der großen Bedeutung, welche heute die gasförmige Blausäure als Mittel zur Vertilgung tierischer Parasiten (Läuse, Wanzen, Stechmücken, Stechfliegen u. a.) gewonnen hat, wie aus den Arbeiten von Teichmann[20, 21], Hase[22] und Winter[23] hervorgeht, erschien es zweckmäßig, Tierversuche nicht nur mit Cyaniden, sondern auch mit der toxikologisch bisher wenig untersuchten gasförmigen Blausäure selbst anzustellen.

Versuchsanordnung.

Alle Versuche wurden an weißen Ratten ausgeführt. Es gelangten mit Küchenabfällen gefütterte Tiere im Gewicht von 25—170 g zur Verwendung. Wirkungsunterschiede, abhängig von Alter und Gewicht der Tiere wurden nicht beobachtet.

Zu den Versuchen mit gasförmiger Blausäure diente eine ungefähr 10 Liter fassende Glasstöpselflasche, wie sie ähnlich Schulze[24] zu seinen Versuchen mit Arsenwasserstoff gebrauchte. Dieser Luftraum ist genügend groß, daß in ihm ein großes oder zwei kleine Versuchstiere innerhalb 10 Stunden nicht ersticken. Nachdem ein oder zwei Versuchstiere (nie mehr!) in die Flasche gesetzt waren, wurde diese mit dem Glasstöpsel verschlossen und das Gas in der Flasche selbst aus titrierter wässeriger Lösung von Kaliumcyanid (zur Analyse Kahlbaum) und 20%iger Schwefelsäure entwickelt, entsprechend der Gleichung:

$$2\,KCN + H_2SO_4 = K_2SO_4 + 2\,HCN.$$

Die Gasentwickelung geschah auf einem größeren Uhrglase, das von drei Glasstäben getragen wurde, die in drei symmetrisch angebrachten Löchern im oberen Drittel der Flaschenwand durch dichtschließende Korke festgehalten wurden. Durch eine vierte hoch oben in der Flasche angebrachte Öffnung wurde eine 1 ccm-Pipette gleichfalls mit Kork befestigt. Ihr äußeres Ende war durch ein Stück Gummischlauch mit einem Gummiball von 20 ccm Inhalt verbunden. Das Ende der Pipette in der Flasche befand sich einige Zentimeter über dem Uhrglas.

Die Tierversuche wurden mit einer Menge von 1 ccm Cyankalilösung verschiedener Konzentration und 1 ccm Schwefelsäure angestellt. Nachdem zuerst die Cyankalilösung auf das

Uhrglas gebracht worden war, ließ man die Schwefelsäure aus der Pipette zufließen durch Druck auf den Gummiball. Etwa 5 Minuten fortgesetztes rhythmisches Blasen und Saugen durch den Gummiball verteilte das sich entwickelnde Gas gleichmäßig in der Flasche. Bei länger dauernden Versuchen wurde immer wieder von Zeit zu Zeit der Gummiball in Tätigkeit versetzt.

Bei der großen Wasserlöslichkeit der gasförmigen Blausäure wird dieselbe unter den obigen Versuchsbedingungen nicht vollständig durch die Schwefelsäure ausgetrieben. Welche Mengen in den Luftraum der Flasche übergehen, wurde in verschieden variierten Versuchen quantitativ bestimmt in der Weise, daß durch ein in einer fünften Öffnung der Flasche befestigtes, bis auf den Boden derselben reichendes Glasrohr der Flascheninhalt abgesaugt wurde, nachdem der Gummiball von der Pipette abgenommen war. Die Blausäure wurde in zwei an die Saugpumpe angeschlossenen Absorptionsgefäßen durch Natronlauge aufgefangen. Diese Cyannatriumlösung wurde nach Liebig mit $\frac{1}{10}$ Normal-Silbernitratlösung titriert und ergab gegenüber der Titration der gebrauchten Cyankalilösung einen bestimmten Verlust, wie das folgende Beispiel zeigt.

5 ccm einer 1%igen Kaliumcyanidlösung (die Lösung wurde aus einem etwa 96%igen Kaliumcyanid [Kahlbaum „zur Analyse"] hergestellt und davon etwas mehr als 1 g abgewogen!) wurden mit destilliertem Wasser in einem Erlenmeyerkolben auf etwa 100 ccm gebracht, mit etwas Kalilauge und Jodkali versetzt und $\frac{1}{10}$ Normal-Silberlösung zugetropft, bis der einfallende Tropfen dauernde Gelbfärbung und Trübung erzeugte. Es wurden dabei 3,85 ccm Silberlösung verbraucht. Nach Liebig entspricht 1 ccm $\frac{1}{10}$ Normal-Silberlösung einer Menge von 0,013 g KCN oder 0,0054 HCN. Also 3,85 ccm = 0,05 g KCN (oder 0,021 HCN), so daß die Kaliumcyanidlösung genau 1%ig ist. Von dieser Lösung wurden nun 5 ccm in einem Schälchen in die 10 Literflasche gesetzt und mit einer Pipette 5 ccm 20%ige Schwefelsäure zugegeben. In der verschlossenen Flasche wurde die Luft mit dem Gummiball durchmischt, dieser dann abgenommen und das Gas vom Boden der Flasche abgesaugt. Es wurde in zwei Absorptionsgefäßen mit 40 und 30 ccm 1%iger Natronlauge aufgefangen. Nach einstündigem Absaugen wurde

die Natronlauge, welche die Blausäure als Natriumcyanid nunmehr enthielt, in einem Erlenmeyerkolben auf etwa 150 ccm gebracht, mit etwas Jodkali versetzt und mit Silberlösung titriert. Es wurden nur 3,05 ccm $\frac{1}{10}$ Normal-Silberlösung verbraucht. Dies entspricht 0,04 g KCN und 0,016 g HCN. Das ist, gegenüber der urprünglichen Lösung, ein Verlust von 20 Prozent. Nach dieser Bestimmung liefert 1 ccm 1%ige Cyankalilösung in der 10 Literflasche 0,0033 g gasförmige Blausäure.

Wurde in dem angeführten Versuche bei einer Stunde langem Absaugen des Gases und Blasen auf den Flüssigkeitsspiegel ein Verlust gegenüber der Titration der Kaliumcyanidlösung von 20% festgestellt, so wurde derselbe bei kürzerer Versuchsdauer noch größer. Die in den Tabellen I und II für HCN aufgeführten Werte, welche einfach durch Umrechnung der gebrauchten Kaliumcyanidmenge erhalten wurden, sind darum unerreichte Maximalwerte. Die Gasmengen, welche in Wirklichkeit auf die Tiere einwirkten, waren 20—40% geringer. Für die vergleichenden Versuche vorliegender Arbeit ist dieser Umstand ohne Bedeutung.

Wie erwähnt, löst sich die gasförmige Blausäure leicht in Wasser. Sie ist etwas leichter als Luft und ihr spezifisches Gewicht beträgt 0,936 (Luft = 1.) Sie besitzt ein bedeutendes Durchdringungsvermögen, ein Umstand, der praktisch von Bedeutung für die Desinfektionsversuche ist. Sie kondensiert sich in der Kälte zu einer farblosen Flüssigkeit vom S.P. 26,5°, besitzt einen bittermandelartigen Geruch und brennt mit schwach violetter Flamme.

Für die Versuche mit Kaliumcyanid gelangten Lösungen des Salzes von 0,1—0,5% in destilliertem Wasser zur Verwendung. Sie wurden den Versuchstieren mit einer Rekordspritze subkutan gewöhnlich unter die Rückenhaut injiziert. Die Haut an der Injektionsstelle wurde sofort nach der Einspritzung mit einer Arterienklemme abgeklemmt, um jegliches Ausfließen an der Einstichstelle zu vermeiden. Da wässerige Cyankalilösung sich bei längerem Stehen zersetzt unter Bildung von Ammoniak und Kaliumformiat, so wurde sie vor den Versuchen jeweils titriert.

Versuche.

I. Bestimmung der tödlichen Dose von gasförmiger Blausäure.

In einer Anzahl orientierender Versuche mit gasförmiger Blausäure wurde zunächst festgestellt, welche Giftmengen sich am besten für die späteren therapeutischen Versuche eignen. Da bisher nur wenige Versuche in der Literatur vorliegen über die Grenzen der Giftigkeit gasförmiger Blausäure, wurden dann weiterhin die ungefähren Grenzen der Wirksamkeit des Giftes für Ratten bestimmt.

Bei den in der Tabelle I zusammengestellten Versuchen wurde meist nur eine Ratte in die Versuchsflasche verbracht. Außer einer solchen wurde in einigen Versuchen noch gleichzeitig eine weiße Maus eingesetzt.

Tabelle I. Versuche mit gasförmiger Blausäure.

Tier Nr.	Gewicht g	KCN Menge der Lösung	HCN (berechnet*) p. 1000 ccm Luft mg	Verlauf der Vergiftung
133	35	1 ccm 5 %	1,723	in 9 Min. tot
151	57	1 „ 1 %	0,347	„ 15 „ „
172	88	1 „ 1 %	0,343	„ 17 „ „
134	31	1 „ 0,5 %	0,173	„ 73 „ „
276	22	1 „ 0,5 %	0,169	„ 133 „ „
278	21	1 „ 0,25 %	0,099	„ 255 „ nicht tödlich**
291	47	1 „ 0,25 %	0,097	„ 340 „ „ „ **
280	25	1 „ 0,1 %	0,041	„ 245 „ „ „
289	45	1 „ 0,1 %	0,039	„ 355 „ „ „

*) Diese berechneten Werte sind in Wirklichkeit 20—40 % zu hoch.
**) Tier stirbt einige Stunden nach der Vergiftung.

Aus Tabelle I ist zu ersehen, daß eine Blausäurekonzentration schon von weniger als 1,7 mg pro Liter Luft Ratten rasch tötet und zwar im Verlauf von etwa 10 Minuten. Aber auch eine zehnfach geringere Konzentration des Gases (etwa 0,17 mg p. L.L.) erwies sich noch als tödlich im Verlauf von 1—2 Stunden. Für die späteren vergleichenden Versuche wurde ein Gehalt von maximal 0,34 mg p. L.L. gewählt, wobei die Versuchstiere im Verlauf der ersten halben Stunde eingehen. Weitere Verminderung der Blausäurekonzentration und zwar auf etwa 0,1 mg p. L.L. erwies sich für die Ratten nicht mehr tödlich innerhalb 4—5 Stunden. Immerhin hatte die Atemfrequenz der Tiere in dieser Versuchszeit stark abgenommen und sie starben noch während des Versuchstages an den Folgen der Vergiftung. Bei diesen lang ausgedehnten Versuchen dürfte die sich allmählich in der Flasche ansammelnde Kohlensäure die Blausäurewirkung verstärkt haben. Als nicht mehr schädlich erwies sich für die Ratten Blausäure in einer Konzentration von ungefähr 0,04 mg p. L.L., während einer Einwirkungszeit von 4—6 Stunden.

Bemerkt sei, daß weiße Mäuse etwas empfindlicher gegenüber der gasförmigen Blausäure sind als weiße Ratten. Sie dürften eine ähnliche Empfindlichkeit gegenüber dem Gase besitzen, wie Katzen nach den Versuchen von Lehmann[25] und Wagschal[26], vorausgesetzt, daß die Angaben der Genannten sich auf Milligramme pro Liter Luft beziehen, was aus den publizierten Daten nicht ohne weiteres ersichtlich ist*).

*) In den Sitzungsberichten der physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg (1903, S. 66) berichtet Lehmann, daß die Blausäure sich in Dosen von 0,03-0,04 ‰ während 4—5 Stunden als unwirksam erwies, daß dagegen Gehalte über 0,05 ‰ schon nach $1^1/_2$ Stunden zu schweren Krankheitserscheinungen führten und daß die meisten Versuchskatzen bei 0,05—0,06 ‰ in $2^1/_2$—5 Stunden zugrunde gingen. Dieselben Angaben finden sich in den gleichlautenden Referaten der Münchener medizinischen Wochenschrift und der Berliner klinischen Wochenschrift, während statt dessen in der Dissertation von Wagschal bei den einzelnen

Interessant ist in den Versuchen von Wagschal die Beobachtung, daß mit den Katzen gleichzeitig vergiftete Kaninchen viel weniger empfindlich sind gegenüber dem Gas als erstere.

In der Tabelle II sind die unvorbehandelten Kontrolltiere aus den späteren Entgiftungsversuchen zusammengestellt. Trotz der ungefähr gleichen Gaskonzentration (0,34—0,35 mg p. L.L.) erfolgte der Tod der Tiere doch recht verschieden schnell: Raschestens in 11 (Tier 179), spätestens in 38 Minuten (Tier 242), Unterschiede, die z. T. auf die verschiedenen Temperaturen zurückzuführen sind, bei denen die Versuche angestellt wurden, sicherlich aber z. T. auch auf die nicht genau gleichen entwickelten Gasmengen. Als Mittel berechnet sich aus den 45 Versuchen der Tabelle II eine Eintrittszeit des Todes in 21 Minuten.

Ob ein oder zwei Tiere in der Flasche waren, änderte nichts am Verlauf dieser raschen Vergiftung. Der Tod zweier zusammen eingesetzter, nicht behandelter Tiere erfolgte meist nur mit wenigen Minuten Unterschied.

Den normalen Verlauf einer Vergiftung unter den angegebenen Bedingungen zeigt das nachstehende Protokoll eines Versuches, der in Tabelle I schon in seinen Resultaten wiedergegeben ist.

Zahlenwerten Vol. ‰ steht. Diese Angaben sind unverändert in die Literatur übergegangen und finden sich z. B. in einer Tabelle bei R. Kobert, Kompendium der Toxikologie, 5. Aufl., S. 45, während J. Rambousek, Gewerbliche Vergiftungen, Leipzig 1911, S. 248 ihnen entnimmt, daß die untere Giftigkeitsgrenze bei einem Blausäuregehalt der Einatmungsluft von etwa 0,05 ‰ liegt. Ohne weitere Erklärung wird man annehmen, daß es sich bei diesen Zahlenangaben um Gramm Blausäure pro Liter Luft handelt. Die Blausäure wäre dann nach Lehmann und Wagschal für Katzen etwa 1000mal weniger giftig, wie für Ratten, ein sehr unwahrscheinliches Ergebnis, so daß anzunehmen ist, es handelt sich hier wie bei unseren Versuchen um Milligramme pro Liter Luft. Für die Richtigkeit dieser Annahme scheinen die Resultate der Titrationen Wagschals (S. 12 und 13) zu sprechen.

Tabelle II. Versuche mit gasförmiger Blausäure.

Tier Nr.	Gewicht g	KCN Menge der Lösung	HCN (berechnet*) p. 1000 ccm Luft mg	Eintritt des Todes in Min.
136	25	1 ccm 1%	0,343	20
138	36	1 ccm 1%	0,343	22
140	35	1 ccm 1%	0,347	32
142	37	1 ccm 1%	0,343	22
144	75	1 ccm 1%	0,343	27
146	94	1 ccm 1%	0,347	25
148	56	1 ccm 1%	0,347	22
150	61	1 ccm 1%	0,343	22
153	44	1 ccm 1%	0,347	16
161	73	1 ccm 1%	0,343	33
165	120	1 ccm 1%	0,358	23
169	44	1 ccm 1%	0,358	17
171	48	1 ccm 1%	0,358	12
175	50	1 ccm 1%	0,353	17
177	49	1 ccm 1%	0,356	14
179	49	1 ccm 1%	0,356	11
182	80	1 ccm 1%	0,353	12
185	84	1 ccm 1%	0,353	28
188	85	1 ccm 1%	0,353	19
190	93	1 ccm 1%	0,356	13
192	89	1 ccm 1%	0,356	15
194	105	1 ccm 1%	0,353	20
198	45	1 ccm 1%	0,344	17
200	127	1 ccm 1%	0,342	20
202	45	1 ccm 1%	0,342	19
204	140	1 ccm 1%	0,342	20
206	150	1 ccm 1%	0,344	16

*) Die aus der verwandten Menge KCN berechneten Werte für HCN sind etwa 20% zu hoch. Sie sind unter sich verschieden, weil die Versuche in drei nicht genau gleichgroßen 10 Literflaschen angestellt wurden und der Titer der Cyankalilösung wechselte.

Tier Nr.	Gewicht g	KCN Menge der Lösung	HCN (berechnet) p. 1000 ccm Luft mg	Eintritt des Todes in Min.
210	147	1 ccm 1%	0,344	22
213	56	1 ccm 1%	0,342	17
216	170	1 ccm 1%	0,344	21
218	68	1 ccm 1%	0,342	21
223	64	1 ccm 1%	0,342	18
229	45	1 ccm 1%	0,341	16
232	55	1 ccm 1%	0,341	19
234	65	1 ccm 1%	0,346	22
238	65	1 ccm 1%	0,347	21
242	78	1 ccm 1%	0,346	38
244	42	1 ccm 1%	0,346	32
247	31	1 ccm 1%	0,347	23
249	32	1 ccm 1%	0.346	20
254	33	1 ccm 1%	0,346	29
256	28	1 ccm 1%	0,347	34
258	26	1 ccm 1%	0,347	32
260	34	1 ccm 1%	0,346	25
262	30	1 ccm 1%	0,347	25

Versuch vom 12. Dezember 1917. Ratte Nr. 151, Gewicht 57 g.

2^{50} Normale Atmung des in die 10 Literflasche eingesetzten Tieres: 140 p. Min.

2^{51} Blausäureentwickelung aus 1 ccm 1%igem KCN + 1 ccm 20%iger Schwefelsäure in der Flasche.

2^{53} Atmung beschleunigt (170 p. Min.).

2^{54} Tier wird unruhig, Bewegungen unsicher, Atmung angestrengt.

2^{55} Tier legt sich auf die Seite, richtet sich wieder auf.

2^{56} Krampfanfall, Tier überschlägt sich, liegt platt auf dem Bauche, Atmung 88 p. Min.

2^{57} Reflexe abgeschwächt.

2^{58} Lähmung der Hinterhand.

2^{59} Atmung 52 p. Min., stoßweiße, keine Reflexe vorhanden.

3^{01} Atmung 16 p. Min.

3^{06} Atemstillstand, Tod in 15 Minuten.

Die Atmung des Tieres erscheint in diesem Versuche wie stets zu Beginn der Blausäurewirkung beschleunigt, wobei schon frühzeitig die Fortbewegung unsicher wird. Gewöhnlich treten dann überraschend ein oder mehrere Krampfanfälle auf, und von da ab sinkt die Atemfrequenz, unter allmählich ansteigender Körperlähmung, kontinuierlich bis zum Tode.

II. Bestimmung der tödlichen Dose von Kaliumcyanid.

Die tödlichen Dosen von Kaliumcyanid sind, wie weiter unten zusammengestellt ist, schon für verschiedene Tierarten bekannt. An weißen Ratten scheinen aber bisher keine Bestimmungen vorzuliegen.

In Tabelle III sind die Ergebnisse unserer Versuche zusammengestellt, angeordnet in aufsteigenden Mengen Kaliumcyanid pro Gramm Tier.

Tabelle III. Versuche mit Cyankali subkutan.

Tier Nr.	Gewicht g	KCN pro Tier mg	KCN pro gr. Tier mg	HCN pro gr. Tier mg	Verlauf: Erholung: − Tod: +
1	126	1	0,0071	0,0029	—
39	90	1	0,0098	0,0040	—
59	87	1	0,0107	0,0044	23 Min. +
85	147	2	0,0116	0,0048	—
83	157	2,5	0,0142	0,0058	24 Min. +
2	117	2	0,0151	0,0062	—
82	161	3	0,0169	0,0069	35 Min. +
38	105	2	0,0169	0,0069	96 „ +
31	105	2	0,0169	0,0069	35 „ +
19	195	4	0,0187	0,0077	20 „ +
63	90	2	0,0196	0,0084	9 „ +
266	33	0,75	0,0210	0,0086	15 „ +

Tier Nr.	Gewicht g	KCN pro Tier mg	KCN pro gr. Tier mg	HCN pro gr. Tier mg	Verlauf: Erholung: − Tod: +
271	33	0,75	0,0210	0,0086	18 Min. +
116	85	2	0,0214	0,0088	22 „ +
68	79	2	0,0223	0,0091	35 „ +
84	156	4	0,0231	0,0095	16 „ +
3	124	4	0,0285	0,0117	57 „ +
4	117	4	0,0303	0,0124	16 „ +
9	108	4	0,0329	0,0135	27 „ +
8	102	4	0,0347	0,0142	17 „ +
5	126	5	0,0356	0,0146	33 „ +
14	94	4	0,0374	0,0153	9 „ +
6	113	5	0,0392	0,0161	23 „ +
46	91	4	0,0392	0,0161	18 „ +
7	125	10	0,0712	0,0294	21 „ +

Als niedrigste sicher tödliche Dose wurde demnach 0,017 mg KCN (= 0,007 mg HCN) für die subkutane Injektion an Ratten festgestellt.

Das folgende Versuchsprotokoll zeigt den Verlauf einer Vergiftung mit einer rasch tödlichen Gabe von Cyankali.

Versuch vom 30. Mai 1918. Ratte Nr. 266, Gewicht 33 g.

10^{35} Normale Atmung 120 p. Min.

10^{37} Subkutane Injektion von 0,75 mg KCN (0,3 ccm einer 0,25%igen Lösung) unter die Rückenhaut.

10^{40} Tier ist sehr unruhig. Atemfrequenz 150. Bewegungen werden unsicher.

10^{43} Tier bekommt Krämpfe, nimmt Seitenlage ein. Streckstellung der Hinterbeine. Beginnende Lähmung derselben. Atmung angestrengt.

10^{46} Atmung noch 40 p. Min. Fortschreitende Lähmung. Sensibilität abgestumpft.

10^{50} Atmung oberflächlich und schwach, 12 p Min. Tier ganz reflexlos.

10^{53} Atemstillstand. Herzpulse noch deutlich sichtbar. 4 Minuten später Herzstillstand. Tod innerhalb 15 Minuten.

Im Anschluß hieran seien die von anderen Autoren an verschiedenen Versuchstieren festgestellten tödlichen Dosen der Blausäure in Form des Kaliumcyanids aufgeführt:

Heymans[18]: Bei intravenöser Injektion von KCN an Kaninchen 0,0004 mg HCN pro Gramm Tier.

Meurice[5]: Bei intramuskulärer Injektion von KCN an Tauben 0,0015 mg HCN pro Gramm Tier.

Geppert[27]: Bei subkutaner Injektion an Kaninchen, Katzen, Hunden 0,001 mg HCN pro Gramm Tier.

Lang[7]: Bei subkutaner Injektion von KCN an Kaninchen 0,002 mg HCN pro Gramm Tier als eben tödlich, 0,003 mg HCN pro Gramm Tier als absolut tödlich.

Reid Hunt[10]: Bei subkutaner Injektion von KCN an weißen Mäusen 0,005 mg HCN pro Gramm Tier.

Eigene Versuche: Bei subkutaner Injektion an Ratten 0,007 mg HCN pro Gramm Tier.

Von den geprüften Versuchstieren wären hiernach Ratten am widerstandsfähigsten gegenüber subkutan beigebrachten Cyankalilösungen. Die von Reid Hunt für Mäuse gefundene tödliche Gabe von 0,005 mg pro Gramm Tier ist für Ratten jedenfalls nicht sicher tödlich.

III. Entgiftungsversuche gegenüber gasförmiger Blausäure.

Als chemische Gegengifte gegenüber der gasförmigen Blausäure wurden nacheinander Aldehyde, Oxydationsmittel und schwefelhaltige Substanzen geprüft. Für jeden Versuch wurden stets zwei Tiere in die Flasche gesetzt, wovon das eine mit dem betreffenden Gegenmittel vorbehandelt war.

Alle Versuche wurden mit 1 ccm 1%iger Kaliumcyanidlösung und 1 ccm 20%iger Schwefelsäure angestellt.

A. Aldehyde.

Von diesen wurden, da sie sich in den früher angestellten Versuchen mit Kaliumcyanidlösung als mehr oder weniger wirksam erwiesen hatten, hier Formaldehyd in Form des Hexamethylentetramins und Traubenzucker geprüft.

Hexamethylentetramin (Urotropin).

In zwei Entgiftungsversuchen, in denen eine Ratte (Nr. 203) von 135 g 0,5 g Utropin (Schering) in 1,5 ccm Wasser gelöst, eine andere (Nr. 205) von 150 g davon 1 g eine halbe Stunde vor der Blausäureentwickelung subkutan erhielten, trat der Tod trotz des Antidots im Verlauf von 15—20 Minuten ein, wie bei den Kontrolltieren (Nr. 204 und 206). Das Mittel erscheint darum unbrauchbar als Gegengift der Blausäure.

Traubenzucker.

Die Versuchstiere erhielten wiederum eine halbe Stunde vor dem Versuch zweimal 2 ccm einer Mischung aus 9,5 ccm 6%iger Lösung von reinem Traubenzucker + 0,5 ccm 10%iger Lösung von wasserfreiem Natriumcarbonat. Versuchstiere und Vergleichungstiere gingen in annähernd gleicher Zeit ein, so daß hiernach der Zucker keinen antidotarischen Einfluß auf gasförmige Blausäure ausgeübt hat.

B. Oxydationsmittel.

Oxydationsmittel wurden nur gegenüber gasförmiger Blausäure geprüft, während gegenüber Cyankalilösung keine Entgiftungsversuche angestellt wurden. Es gelangten zur Verwendung: Wasserstoffsuperoxyd, Natriumpersulfat, Natriumjodat und Ferricyannatrium.

Wasserstoffsuperoxyd.

Das Wasserstoffsuperoxyd besitzt den Nachteil der leichten Zersetzlichkeit, so daß man nie genau die Konzentration der

angewandten Lösung kennt. Es gelangte in den Versuchen ausschließlich Perhydrol Merck zur Verwendung in kurz vor der Injektion frisch hergestellter Verdünnung. In dieser Form ist das Wasserstoffsuperoxyd für die Versuchstiere sehr giftig: 1 ccm 0,5%iger Lösung ist für Ratten von 50 g häufig tödlich bei subkutaner Injektion. $^1/_2$ ccm bewirkte nur vorübergehende leichte Lähmungserscheinungen, wurde aber durchweg ertragen. Weder Tiere, die mit $^1/_2$ ccm, noch solche, die mit 1 ccm H_2O_2 von 0,5% vorbehandelt waren, ertrugen, wie wiederholte Versuche ergaben, gasförmige Blausäure besser als Normaltiere.

Natriumpersulfat.

Natriumpersulfat (Kahlbaum) tötet in Mengen von 20 mg Ratten von 50 g innerhalb 24 Stunden. 100 mg tötet die Tiere innerhalb 2 Stunden. Bei einem Versuch mit diesem Mittel, das zu zweimal 1 ccm 5%iger Lösung (100 mg) eine halbe Stunde vor Einwirkung der Blausäuredämpfe subkutan beigebracht wurde, starb das Vergleichstier (Nr. 218) von 68 g Gewicht in 21 Minuten. Das Versuchstier (Nr. 217) von 72 g Gewicht erst in 1 Stunde 21 Minuten. Bei einem Versuche mit 20 mg Natriumpersulfat wurde keine Verzögerung des Blausäuretodes erreicht. Ergibt sich aus dem ersten Versuch eine Verzögerung des tödlichen Ausganges, die auf dem Persulfat zu beruhen scheint, so ist dasselbe als Antidot doch nicht zu gebrauchen, da es in antidotarisch wirksamen Dosen zu giftig ist.

Natriumjodat.

Das 48 g schwere Tier Nr. 170 erhielt 0,5 ccm 1%iger Lösung von Natriumjodat (Kahlbaum) subkutan und wurde nach einer halben Stunde zusammen mit Tier Nr. 171 (48 g) in der Flasche durch Blausäuredämpfe vergiftet. Das Vergleichstier ging in 12 Minuten ein, das andere in 27 Minuten. Wir sehen also, daß von zwei gleich schweren Ratten die mit dem Gegenmittel vorbehandelte erst 15 Minuten später als die andere stirbt, was für eine Einwirkung des Jodats auf die Blausäure zu sprechen scheint.

Ferricyannatrium.

Hiermit wurden drei Versuche angestellt, immer wie bisher mit je zwei Tieren.

a) Versuchstier Nr. 174 (50 g) erhält subkutan zweimal 1 ccm 5%iger frischer Lösung von Ferricyannatrium. Nach einer halben Stunde wird diese Ratte zum Paralleltier Nr. 175 (50 g) in die Flasche gesetzt, worauf die Entwickelung von Blausäuredampf beginnt. Das nicht vorbehandelte Tier stirbt in 17 Minuten, das andere erst in 1 Stunde 2 Minuten.

b) Das Antidot wird der Ratte Nr. 176 (54 g) zu zweimal 1 ccm 2,5%iger Lösung subkutan injiziert und zwar wieder ½ Stunde vor dem Versuch. Beide Tiere gehen durch das Blausäuregas in der Flasche in etwa 15 Minuten ein (Kontrolltier Nr. 177 von 49 g).

c) Ratte Nr. 178 (50 g) erhält die Dose des Gegenmittels wie bei Versuch a. Bei diesem Versuche überlebt das Tier Nr. 178 das Kontrolltier Nr. 179 (49 g) um 20 Minuten.

Aus den Versuchen a und c ist ersichtlich, daß die Applikation von größeren Mengen Ferricyannatrium eine offenbare Verzögerung des letalen Ausgangs zur Folge hat. Doch ist zu bemerken, daß die gegebenen großen Mengen des Antidots schon die Atmung der Versuchstiere stark verlangsamten und daß vielleicht aus diesem Grunde die Vergiftung langsamer verlief.

C. Schwefelhaltige Substanzen.

Von schwefelhaltigen Substanzen wurden die folgenden auf ihr Verhalten gegenüber gasförmiger Blausäure geprüft: Schwefel, Schwefelwasserstoff, Natriumsulfid, Natriumsulfantimoniat, Natriumsulfokarbonat, Natriumhyposulfat (dithionat), Natriumthiosulfat, Sulfoharnstoff, Äthylsulfid und Äthyldisulfid.

Von diesen genannten Substanzen erwiesen sich gefällter Schwefel (in Leinöl heiß gelöst), Natriumsulfokarbonat, Natriumhyposulfat (dithionat), Sulfoharnstoff und Äthyldisulfid in orien-

tierenden Versuchen als wirkungslos. Natriumsulfantimoniat und Natriumsulfid zeigten in geringem Maße verzögernde Wirkung. Wirksamer waren Äthylsulfid und gasförmiger Schwefelwasserstoff, die hier näher zu besprechen sind, während die weitaus beste Wirkung beim Natriumthiosulfat beobachtet wurde.

Schwefelwasserstoff.

Der schwer giftige Schwefelwasserstoff konnte als Antidot natürlich nur in an sich unschädlicher Menge Verwendung finden. Als solche erwies sich die aus 1 ccm 1%iger Lösung von Natriumsulfid ($Na_2S + 9H_2O$ zur Analyse, Kahlbaum) und 1 ccm 8%iger Salzsäure in der 10 Literflasche entwickelte Gaskonzentration. In einigen Versuchen wurde dies Gas auf seine antidotarische Fähigkeit gegenüber gasförmiger Blausäure geprüft in einer Weise, wie sie aus folgendem Versuchsprotokoll ersichtlich ist.

Versuch vom 17. Dezember 1917.

Ratte 1 (Nr. 154), Gewicht 57,5 g. Ratte 2 (Nr. 155), Gewicht 56 g.

2^{10} Tier 1, Atmung 130 p. Min.

2^{11} Tier 2, Atmung 160 p. Min.

2^{14} Aus 1 ccm 1%igem KCN + 1 ccm 20%iger H_2SO_4 Blausäure in einer 10 Literflasche entwickelt.

2^{16} Beide in der Flasche befindlichen Tiere bekommen Atemnot. Tier 1 sitzt still, Tier 2 kriecht unruhig umher.

2^{20} Atemfrequenz von Tier 1: 36; liegt auf dem Bauche.
Atemfrequenz von Tier 2: 48; liegt auf der Seite.

2^{22} Tier 1 Krampfanfall, fällt auf die Seite.

2^{23} Atemfrequenz von Tier 1 ist 28.
Atemfrequenz von Tier 2 ist 32.
Beide Tiere liegen auf der Seite.

2^{24} Tiere aus der Flasche genommen.

2^{25} Tier 1 in 10 Literflasche gesetzt, in welcher aus 1 ccm 1%igem Na_2S + 1 ccm 8%iger HCl Schwefelwasserstoff dargestellt wird.

2^{28} Tier 2 liegt unter Glasglocke auf der Seite, Atmung 70 p. Min.
Tier 1 richtet sich auf, Atmung beschleunigt.

2^{32} Tier 1 sitzt in normaler Stellung.
Tier 2 zeigt nur schwache Reflexe.

2^{36} Tier 1 Atmung 170 p. Min.; geht umher.
Tier 2 Atmung 120 p. Min.
2^{37} Tier 1 aus Flasche genommen, unter Glasglocke gesetzt, ist vollkommen munter.
Tier 2 liegt noch auf der Seite, kann sich nicht aufrichten.
2^{15} Tier 2 hat sich aufgerichtet, Atmung 160, Reflexe gut.
2^{55} Tier 2 bewegt sich langsam vorwärts, taumelt noch etwas.
3^{00} Tier 2 läuft umher.
9^{15} Beide Tiere sind munter.

Das Protokoll zeigt zunächst den typischen Verlauf der Blausäurevergiftung. Nachdem die Atemfrequenz der Tiere auf 28 und 32 abgesunken war, wurde das Tier mit der langsameren Atmung in die Flasche verbracht, in welcher Schwefelwasserstoff entwickelt wurde, während das zweite Tier unter eine Glasglocke zu sitzen kam. Das letztere erholte sich in diesem und andern entsprechenden Versuchen deutlich langsamer als das Tier in Schwefelwasserstoff. Auch eine Vorbehandlung von Tieren mit Schwefelwasserstoff erwies sich als wirksam gegen nachherige Blausäurewirkung. Eine gewisse Wirksamkeit des Schwefelwasserstoffs ließ sich demnach in diesen Versuchen, wie später in Cyankaliversuchen gegenüber der Blausäure unzweifelhaft konstatieren.

Äthylsulfid.

Das stark senfölartig riechende Äthylsulfid (Kahlbaum) ist für Ratten im Gewicht von 50 g in Mengen von 0,2 und 0,5 ccm unschädlich. 1 ccm dagegen tötet innerhalb 24 Stunden, nachdem die Tiere erst blutigen Harn zeigten. Die antidotarischen Versuche wurden mit 0,5 ccm angestellt. In einem Versuche ging die Ratte Nr. 237 (75 g), nachdem sie $^1/_2$ Stunde nach der Vorbehandlung mit Äthylsulfid in die gewöhnliche Blausäurekonzentration verbracht worden war, in 34 Minuten ein, während das Kontrolltier Nr. 238 (65 g) schon in 21 Minuten starb. Noch deutlicher war die Verzögerung in einem andern Versuch. Ratte Nr. 243 (45 g), mit Äthylsulfid vorbehandelt, ging in der Blausäureflasche erst nach 1 Stunde 54 Minuten ein,

während das Kontrolltier Nr. 244 (42 g) schon in 32 Minuten tot war.

Das Äthylsulfid in den angewandten Dosen verlangsamt an sich die Atmung. Trotzdem dürfte seine Wirkung hier weniger eine symptomatische sein als eine chemische, wie dies sicherlich auch beim Natriumthiosulfat der Fall ist.

Natriumthiosulfat.

Die bei weitem auffälligste Wirkung gegenüber der gasförmigen Blausäure zeigte von allen geprüften Substanzen das Natriumthiosulfat. Wird ein Tier mit der Lösung des Salzes vorbehandelt und mit einem Kontrolltier zusammen in die Gasentwickelungsflasche verbracht, so erscheint das erstere vollkommen normal zu einer Zeit, wo das zweite Tier die schwersten Vergiftungserscheinungen aufweist und stirbt. Das folgende Versuchsprotokoll illustriert das Gesagte:

Versuch vom 9. Dezember 1917.

Ratte 1 (Nr. 135). 28 g. Ratte 2 (Nr. 136), 25 g.

11^{55} Tier 1 erhält 1 ccm 5%ige Lösung von Thiosulfat subkutan.
12^{01} Tier 2 erhält 1 ccm 0,9%ige Lösung von NaCl subkutan.
12^{10} Beide in 10 Literflasche gesetzt, Entwickelung daselbst von HCN aus 1 ccm 1%igem KCN + 1 ccm H_2SO_4.
12^{15} Tier 2 taumelt, ist sehr aufgeregt, bekommt leichten Krampfanfall.
Tier 1 ist ganz munter.
12^{17} Tier 2 liegt auf der Seite, atmet angestrengt, 50 pro Minute.
12^{18} Tier 1 Atmung 150 p. Min.
12^{20} Tier 2 Atmung 12 p. Min.
12^{24} Tier 1 atmet angestrengt, ca. 110 p. Min. Reflexe sind normal.
12^{27} Tier 2 Atmung 14.
12^{29} Tier 1 Atmung 100, sitzt unbeweglich.
12^{30} Tier 2 tot in 20 Min.
12^{34} Tier 1 Atmung 94, zeitweise oberflächlich, dann wieder tiefer.
12^{37} Atmung 88.
12^{44} Atmung 88.
12^{45} Tier herausgenommen, unter Glasglocke gesetzt.
12^{56} Atmung 110, Tier sitzt still da, Reflexe normal.
1^{14} Atmung 125, Tier munterer.
1^{20} Tier hat sich ganz erholt.

Für Ratten von etwa 50 g Gewicht erwies sich 1 ccm Natriumthiosulfat (kristallisiert) in 5%iger Lösung oder besser zweimal 1 ccm 2,5%iger Lösung eine halbe Stunde vor der Blausäureanwendung injiziert als beste schützende Dose. Auch 1 ccm 1%iger Lösung zeigt noch deutliche Wirkung, doch ist der Erfolg hier nicht so überzeugend. Durch die genannte größere Thiosulfatgabe wird die Atmung der Versuchstiere ziemlich stark verlangsamt. Wie bei den Oxydationsmitteln erwähnt, könnte die Atmungsverlangsamung symptomatisch in der Weise wirken, daß in der Zeiteinheit von dem vorbehandelten Tier weniger Blausäure aufgenommen wird und dadurch die Vergiftung langsamer verläuft. Um diesen Einwand zu entkräften, bekamen einige Versuchstiere nach dem Thiosulfat Atropinschwefelsäure, eine Substanz, welche nach Trendelenburg[28] das Atmungszentrum stark erregt, mit dem Erfolg, daß die anfangs verlangsamte Atmung vor der Blausäurebehandlung wieder normal wurde. In zwei derartigen Versuchen starben die Kontrolltiere in 19 und 20 Minuten, während die gleichfalls in der Flasche belassenen Thiosulfattiere unter Krämpfen erst in zwei und drei Stunden eingingen. Bemerkt sei, daß die Atropinschwefelsäure allein in denselben Dosen von 10 mg den Tod durch Blausäure nicht verzögert. Nach den Ergebnissen dieser Versuche mit Natriumthiosulfat kann das Salz nicht auf symptomatischem Wege antidotarisch gegenüber der Blausäure wirken, sondern es muß auf chemischem Wege eine Entgiftung des Gases im Tierkörper zustande kommen.

In einigen therapeutischen Versuchen wurde noch festgestellt, daß Ratten, welche durch Blausäuredämpfe soweit vergiftet waren, daß ihre Atemfrequenz von normal etwa 150 pro Minute auf unter 20 abgesunken war, sich rascher von der Vergiftung erholten, wenn ihnen Natriumthiosulfat in 2,5%iger Lösung subkutan injiziert wurde als ohne diese Behandlung.

IV. Entgiftungsversuche gegenüber Kaliumcyanid.

Als chemische Gegengifte gegenüber subkutan injizierten Lösungen von Kaliumcyanid gelangten nur Aldehyde und Ketone neben Schwefel und Schwefelverbindungen zur Verwendung, während Oxydationsmittel hier nicht untersucht wurden. Die Gegengifte wurden teils prophylaktisch vor der Cyankalilösung, teils therapeutisch nach derselben angewandt.

A. Aldehyde und Ketone.

Formaldehyd wurde in Form des Formalins subkutan gegeben, in orientierenden Versuchen auch in Dampfform, aus Hexamethylentetramin und Schwefelsäure in der Flasche entwickelt, zur Anwendung gebracht. Daneben wurde Hexamethylentetramin in Lösung subkutan geprüft. Die Formaldehydversuche wurden z. T. mit Thiosulfatinjektionen kombiniert. Außerdem wurde Traubenzucker in alkalischer Lösung und Aceton untersucht.

Formaldehyd und Hexamethylentetramin.

Sowohl Formaldehyd wie Hexamethylentetramin zeigten, etwa eine halbe Stunde vor der tödlichen Dose von Cyankali injiziert, eine ausgesprochene Verzögerung des tödlichen Endes. In einem Versuche erhielt z. B. ein Tier (Nr. 20) von 180 g 1 g Hexamethylentetramin in 2 ccm Wasser gelöst, eine halbe Stunde später 4 mg Cyankali (= 0,8 ccm 0,5 %ige Lösung). Das Tier starb nach 3 Stunden 50 Minuten, während ein Kontrolltier (Nr. 19) von 195 g schon in 20 Minuten durch dieselbe Cyankalimenge einging. In daraufhin unternommenen therapeutischen Versuchen wurden die Aldehydsubstanzen nachträglich gegeben ohne deutliche Wirkung auf den Verlauf der Vergiftung. Therapeutische Versuche mit Formaldehyd und Thiosulfat zeigten keine Verbesserungen der Wirkung des Thiosulfats, so daß sich aus ihnen keine Anhaltspunkte für die Bildung von Formaldehydcyanhydrin im Tierkörper ergaben. Es muß

bemerkt werden, daß sich weiße Ratten zur Entscheidung dieser Frage nicht eignen, da bei ihnen, wie unten gezeigt wird, Natriumthiosulfat allein schon therapeutisch wirksam ist.

Traubenzucker.

In einem Versuche erhielt eine Ratte (Nr. 15) von 92 g 4 ccm einer alkalischen Lösung aus 9,5 ccm 6%igem Traubenzucker + 0,5 ccm 20%iger Soda subkutan. 20 Minuten später 4 mg Cyankali. Das Tier starb erst nach 3 Stunden 9 Minuten, zeigte also eine deutliche Verzögerung der Giftwirkung. Bei verschiedenen anderen Versuchen erlagen die Tiere dagegen verhältnismäßig rasch, auch wenn die Zuckerlösung intravenös gegeben wurde, so daß der Traubenzucker in alkalischer Lösung kein wirksames Gegengift der Blausäure darstellt.

Aceton.

In einem Versuche zeigte sich durch eine leicht narkotische Dose von Aceton (2 ccm 50%ig für Tier von 100 g) eine Verzögerung der Cyankaliwirkung.

B. Schwefelhaltige Substanzen.

Von schwefelhaltigen Substanzen wurden die folgenden geprüft: Kolloidaler Schwefel, schweflige Säure, Natriumsulfid, Schwefelwasserstoff und Natriumthiosulfat.

Kolloidaler Schwefel (Sulfidal Heyden) wurde in wässeriger Aufschwemmung subkutan injiziert. Schweflige Säure wurde in den Gasentwickelungsflaschen aus Natriumbisulfit und verdünnter Schwefelsäure entwickelt und in ungiftiger Konzentration von dem Versuchstier eingeatmet, Natriumsulfid wurde in wässeriger Lösung subkutan injiziert. Alle drei zeigten in den geprüften Mengen keine deutliche Beeinflussung der Cyankalivergiftung. Dagegen besitzen ausgesprochene antidotarische Wirkung der Schwefelwasserstoff und das Natriumthiosulfat, die hier beide zu besprechen sind.

Schwefelwasserstoff.

Die therapeutische Wirkung des Schwefelwasserstoffs wird am besten durch das folgende Versuchsbeispiel deutlich:

Versuch vom 5. Oktober 1917. Ratte (Nr. 102) von 96 g Gewicht.

5^{07} 2 mg Cyankali subkutan. Tier in Gasentwickelungsflasche gesetzt.
5^{10} In der Flasche Entwickelung von Schwefelwasserstoff aus 1 ccm 1%igem Natriumsulfid (zur Analyse, Kahlbaum) und 1 ccm 8%iger Salzsäure.
5^{12} Atmung etwa 110 p. Min.
5^{20} Leichter Krampf.
5^{21} Zweite Gabe Schwefelwasserstoff, wie vorher.
5^{24} Atmung 110 p. Min.
5^{34} Tier sitzt aufrecht da, zeigt keine Krämpfe.
5^{37} Tier ist ganz munter.
5^{47} Atmung 160 p. Min. Zustand bleibt gut.
5^{50} Tier aus der Flasche genommen. Bleibt munter.

Aus diesem Versuche, der mit gleichem Erfolg wiederholt wurde, ergibt sich die bemerkenswerte Tatsache, daß gasförmiger Schwefelwasserstoff in nicht schädlicher Menge Tiere von einer Vergiftung mit tödlicher Cyankalidose retten kann. Es erwies sich als zweckmäßig, die aus der Flasche genommenen Tiere noch nachträglich mit Natriumthiosulfat zu injizieren, da die aus dem Schwefelwasserstoff aufgenommene Schwefelmenge für eine definitive Rettung der Versuchstiere oft nicht ausreicht. Jedenfalls ist das Gas aber imstande, die sonst früh auftretenden Krämpfe der Cyankalivergiftung weitgehend zu unterdrücken und den Vergiftungsverlauf günstig zu beeinflussen.

Natriumthiosulfat.

Die von Lang[7] an Kaninchen festgestellte Wirksamkeit des Natriumthiosulfats bei Applikation vor der tödlichen Cyankaligabe wurde von uns an weißen Ratten auch bei mehrfach tödlicher Dose bestätigt. Auf diese Versuche soll hier nicht näher eingegangen werden, sondern es sollen gleich diejenigen besprochen werden, in denen das Natriumthiosulfat nach der Kaliumcyanidgabe verabreicht wurde.

Im Gegensatz zu allen früheren Untersuchern konnten wir an unseren Versuchstieren eine sichere therapeutische Wirkung des Natriumthiosulfats bei seiner nachträglichen Injektion an mit Kaliumcyanid vergifteten Tieren beobachten. Eine entsprechende Wirkung zeigt z. B. das folgende Protokoll:

Versuch vom 17. Juli 1917. Ratte (Nr. 47) von 109 g Gewicht.

11^{31} Subkutane Injektion von 4 mg Cyankali unter die Rückenhaut.
11^{38} 100 mg Thiosulfat (2 ccm 5 %iger Lösung) unter die Bauchhaut.
11^{40} Atmung 150, oberflächlich aber regelmäßig.
11^{45} Tier sitzt ganz ruhig; Atmung unregelmäßig, etwa 140.
12^{03} Tier ziemlich unruhig, Atmung periodisch, etwa 150. Reflexerregbarkeit normal.
12^{35} Tier frißt, ist wieder ruhiger geworden und sieht besser aus. Keine Lähmungserscheinungen beobachtet. Atmung 140.
4^{30} Atmung ruhig und beinahe regelmäßig. Etwa 120. Tier sitzt meist unbeweglich. Erholt sich bis zum andern Tag vollständig.

In diesem Versuche wurde das Gegengift schon zwei Minuten nach der Cyankalilösung gegeben. Die Menge des Giftes, welche entgiftet wurde, war eine mehrfach tödliche. Das Tier von 109 g hatte 4 mg Cyankali bekommen, was 0,037 mg p. g. Tier entspricht. Wie aus Tabelle III hervorgeht, ist aber schon 0,017 mg p. g. Tier eine sicher tödliche Gabe.

Es wurde dann weiter verfolgt, in welcher Zeit nach der Kaliumcyanidlösung das Natriumthiosulfat noch wirksam ist. Das Ergebnis aller Versuche ist in Tabelle IV zusammengestellt.

Es sind in dieser Tabelle nur Versuche mit sicher tödlicher Cyankalidose aufgenommen worden. Eine ganze Anzahl der Versuchstiere konnte gerettet werden, darunter ein Tier noch 15 Minuten nach Injektion der Kaliumcyanidlösung. Das gelingt allerdings nur bei Tieren, welche keine zu großen Giftgaben bekommen haben, sondern solche, die nur wenig über der tödlichen Dose von 0,017 mg p. g. Tier liegen. Bei der doppelten Dose (0,034 mg p. g. Tier) ist nur bei frühzeitigen Thiosulfatgaben Rettung möglich. Bestimmte Zeiten dafür, wann die Injektion des Antidots zu erfolgen hat, lassen sich

Tabelle IV.

Natriumthiosulfat-Versuche (Cyankali subkutan).

Nr.	Gewicht g	KCN p. 1 g Tier mg	$Na_2S_2O_3$ Menge der Lösung	$Na_2S_2O_3$ p 1 g Tier mg	Zeit nach KCN in Min.	Verlauf
50	77	0,052	2 ccm 5 %	1,298	5	unwirksam
52	83	0,048	2 „ 5 %	1,204	5	„
274	34	0,040	4 „ 5 %	5,882	9	wirksam
273	35	0,039	2 „ 5 %	2,857	5	unwirksam
272	36	0,039	2 „ 5 %	2,777	9	„
47	109	0,037	2 „ 5 %	0,917	2	wirksam
56	90	0,033	2 „ 5 %	1,111	5	unwirksam
99	111	0,027	2 „ 5 %	0,900	6	wirksam
86	156	0,026	2 „ 5 %	0,641	6	unwirksam
58	75	0,026	2 „ 5 %	1,333	5	„
304	29	0,026	1,4 „ 5 %	0,500	5	„
87	157	0,026	2 „ 5 %	0,636	3	wirksam
265	30	0,023	2 „ 5 %	3,333	15	unwirksam
81	87	0,023	2 „ 5 %	1,149	5	wirksam
263	35	0,020	2 „ 5 %	2,857	10	„
300	37	0,020	1,5 „ 2,5 %	1,000	10	„
297	45	0,019	1,8 „ 5 %	2,000	24	unwirksam
296	45	0,019	1,8 „ 5 %	2,000	14	wirksam
298	33	0,019	1,3 „ 5 %	2,000	8	nnwirksam
295	50	0,019	2 „ 5 %	2,000	3	wirksam
301	28	0,019	0,6 „ 2,5 %	0,500	15	„
302	28	0,019	0,6 „ 2,5 %	0,500	7	„
303	28	0,019	0,3 „ 1 %	0,100	10	unwirksam
299	57	0,018	3,4 „ 5 %	3,000	17	„

nicht angeben, da das subkutan injizierte Cyankali verschieden rasch wirkt. Sicher wirksam ist das Gegengift bei Kaliumcyanid bis zu 0,02 mg p. g. Tier, wenn es zu einer Zeit verabreicht wird, wo die Atmung noch etwa 80 Züge pro Minute beträgt, gegenüber der Norm von 120—140. Sobald die Atmung auf etwa 50 abgesunken ist, wird die Rettung selbst bei kleinen Giftdosen zweifelhaft. Am besten wird das Natriumthiosulfat in blutisotonischer, d. h. 2,8%iger Lösung des kristallisierten Salzes subkutan an mehreren Stellen injiziert, und zwar genügt die Menge von 1 mg p. g. Tier für die kleineren Cyankaligaben.

Durch gleichzeitige künstliche Atmung läßt sich sicher die therapeutische Wirkung des Thiosulfats verbessern und die Zahl der von der Vergiftung geretteten Tiere vergrößern.

Ergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit wurden Versuche zur chemischen Entgiftung tödlicher Blausäuremengen an weißen Ratten angestellt. Die Blausäure wurde teils in Gasform von den Versuchstieren eingeatmet, teils wurde sie denselben in Form von Kaliumcyanidlösung subkutan injiziert.

Als Gegenmittel wurden Aldehyde und Ketone, Oxydationsmittel und Schwefelverbindungen geprüft.

Was die Versuche mit Aldehyden und Ketonen anbetrifft, so konnte daran gedacht werden, daß sich im Tierkörper aus diesen Substanzen mit der Blausäure zusammen Nitrile bilden, die nach den Untersuchungen früherer Autoren meist viel weniger giftig wie die Blausäure sind, sich aber namentlich dadurch auszeichnen, daß sie durch Natriumthiosulfat im Tierkörper in höherem Maße entgiftet werden, wie die Blausäure selbst. Unsere Versuche ergaben keine bedeutende Entgiftung der Blausäure durch die geprüften Aldehyde, und kombinierte Versuche mit Thiosulfat gaben keinen Anhaltspunkt darüber, daß überhaupt Nitrilbildung im Tierkörper stattfindet. Ratten erwiesen sich zur Entscheidung dieser Frage als ungeeignet.

Bei den Versuchen mit Oxydationsmitteln, die unternommen wurden in der Absicht, die stark giftige Blausäure im Tierkörper zur wenig giftigen Cyansäure zu oxydieren, scheinen Natriumpersulfat und Ferricyannatrium entgiftend zu wirken, aber erst in Gaben, die schon giftig sind, so daß die Substanzen praktisch unbrauchbar erscheinen. Beim Wasserstoffsuperoxyd zeigte sich in ungiftigen Gaben kein Erfolg.

Am meisten aussichtsreich erschienen Versuche mit Schwefelverbindungen, da bei ihnen nach Langs Entdeckung die Möglichkeit einer Entgiftung der Blausäure durch Bildung der Sulfocyansäure gegeben ist.

Wir fanden in unseren Versuchen, daß gasförmiger Schwefelwasserstoff und auch Äthylsulfid gegenüber tödlichen Blausäuregaben entgiftend wirken, während verschiedene andere geprüfte Substanzen in dieser Richtung unwirksam waren. Da beide Produkte aber selbst stark giftig sind, besitzen sie keine praktische Bedeutung. Es konnte von uns keine Substanz aufgefunden werden, welche das von Lang empfohlene Natriumthiosulfat übertrifft. Am Thiosulfat selbst konnten wir aber die wichtige Beobachtung machen, daß durch dieses Ratten noch 10—15 Minuten nach subkutaner Verabreichung einer sicher tödlichen Cyankalidose zu retten sind, während Lang an Kaninchen nicht einmal bei gleichzeitiger Applikation des Antidots und einer eben tödlichen Menge von Cyankali Erfolg erzielen konnte.

Bemerkenswert ist endlich der weitgehende Schutz, welchen subkutan injiziertes Natriumthiosulfat den Versuchstieren gegenüber der Einatmung gasförmiger Blausäure gewährt.

Literatur.

1. P. Krohl, Über die Behandlung der Blausäurevergiftung mit Wasserstoffsuperoxyd. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut Dorpat, **7**, 153 (1891).
2. R. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen, 2. Aufl. Stuttgart 1912, Bd. II, S. 847.
3. R. Kobert, Kompendium der praktischen Toxikologie, 5. Aufl. Stuttgart 1912. S. 208.
4. J. Antal, zitiert nach Kobert, Intoxikationen, l. c., S. 847.
5. J. Meurice, Intoxication et désintoxication de differents nitriles par l'hyposulfite de soude et les sels métalliques. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, **7**, 11 (1900).
6. J. Hübner, Zur Pharmakologie des Kobalts mit besonderer Berücksichtigung seiner Verwendung bei Blausäurevergiftung. Ibid. **9**, 339 (1901).
7. S. Lang, Studien über Entgiftungstherapie. I.: Über Entgiftung der Blausäure. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie **36**, 75 (1895).
8. W. Pascheles, Versuche über die Umwandlung der Cyanverbindungen im Tierkörper. Ibid. **34**, 281 (1894).
9. Jürgens, zitiert nach Kobert, Intoxikationen, l. c., S. 848.
10. Reid Hunt, Zur Kenntnis der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie **12**, 447 (1904).
11. A. J. Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Jena 1899. S. 508.
12. L. Lewin, Lehrbuch der Toxikologie. Wien und Leipzig 1897. S. 167.
13. J. F. Heymans et P. Masoin, L'hyposulfite de soude ne possède pas d'action curative vis-à-vis de l'intoxication par le cyanure de potassium. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie **3**, 359 (1897).
14. R. Verbrugge, Toxicité des mononitriles gras et aromatiques et action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de ces mononitriles. Ibid. **5**, 161 (1899).
15. P. Giacosa, Sur la transformation des nitriles dans l'organisme. Zeitschrift für physiologische Chemie **8**, 95 (1883—1884).

16. Reid Hunt and Atherton Seidell, Studies on Thyroid. Hygienic Laboratory Bulletin, Nr. 47. Washington 1909.
17. P. Trendelenburg, Über den Nachweis toxischer Stoffe im Blute thyreoidektomierter Tiere. Biochemische Zeitschrift **29**, 396 (1910).
18. H. Franzen, Über die Bildung von Aminosäuren in den Pflanzen etc. Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie der Wissenschaften, Math.-naturw. Kl. 1910.
19. E. Rupp und A. Hölzle, Über die Einwirkung von Alkali- und Erdalkalicyaniden auf Traubenzucker. Archiv der Pharmazie 1913, S. 553 und 1915, S. 404.
20. E. Teichmann, Cyanwasserstoff als Mittel zur Entlausung. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten **83**, 449 (1917).
21. E Teichmann, Ein neues Mittel zur Bekämpfung der Stechmücken. Münchner medizinische Wochenschrift, 1917, S. 1041.
22. A. Hase, Die Bettwanze. Berlin 1917. S. 128.
23. F. W. Winter, Zur Bekämpfung der Fliegenplage, Flugblatt. Frankfurt a. M. 1916.
24. E. Schulze, Untersuchungen über die Blutwirkung des Arsenwasserstoffs. Dissertation. Königsberg i. Pr. 1916.
25. K. B. Lehmann, Über die Giftigkeit der gasförmigen Blausäure und des Phosphorwasserstoffs. Münchner medizinische Wochenschrift 1903. S. 1486.
26. F. Wagschal, Quantitative Studien über die Giftigkeit der Blausäuredämpfe. Dissertation. Würzburg 1903.
27. J. Geppert, Über das Wesen der Blausäurevergiftung. Berlin 1889.
28. P. Trendelenburg, Pharmakologische Prüfung der Schwefelsäureester des Atropins und Scopolamins. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie **73**, 118 (1913).

Es sei mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. Führer,

für die anläßlich meiner Dissertation freundlichst erteilten Ratschläge und das mir in so reichem Maße entgegengebrachte Wohlwollen meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Georg Fritz Schankies, wurde am 2. Dezember 1886 zu Pokraken, Kreis Tilsit, geboren, besuchte das Realgymnasium zu Tilsit und bestand 1908 die Abiturientenprüfung. Von 1908—1911 studierte ich Medizin in Berlin; von 1911—1914 widmete ich mich dem Apothekerberuf und machte das Gehilfenexamen.

Von Kriegsbeginn an im Felde, wurde ich im März 1915 schwer verwundet und 1916 als Kriegsbeschädigter aus dem Heeresdienst entlassen. Ich nahm darauf das Medizinstudium in Königsberg i. Pr. wieder auf und legte hier im Mai 1918 die medizinische Staatsprüfung ab. Zur Zeit absolviere ich mein praktisches Jahr im Elisabethkrankenhaus zu Königsberg.